

ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究
新規治療法の開発（シャペロン療法）

分担研究者： 成田 綾（鳥取大学医学部脳神経小児科 助教）

研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の早期診断、早期介入に繋げるために、診断基準・ガイドラインを作成した。また、現在これらの疾患の中枢神経症状に対する有効な治療法がないため、新規治療法（シャペロン療法）の開発と、その有効性を評価するのに必要な疾患バイオマーカーならびに自然歴調査研究を実施した。 初年度は患者QOLを改善する為に、早期

研究協力者氏名

井田博幸（東京慈恵会医科大学小児科）
辻省次（東京大学医学部神経内科）
小林博司（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部）
櫻井謙（東京慈恵会医科大学小児科）
下澤信行（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）
加我牧子（東京都立東部療育センター）
鈴木康之（岐阜大学医学教育開発センター）
横山和明（帝京大学薬学部）
今中常雄（富山大学大学院医学薬学研究部）
難波栄二（鳥取大学生命機能研究支援センター）
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科）
高橋勉（秋田大学小児科）
酒井規夫（大阪大学大学院医学研究科保健学科）
加藤俊一（東海大学医学部）
加藤剛二（名古屋第一赤十字病院）

A．研究目的

稀少難病であるライソゾーム病ならびにペルオキシソーム病を国内に周知し、早期診断、早期介入に繋げるために診断基準・ガイドラインを作成する。また、現在ライソゾーム病の中枢神経系に対して現在有効な治療法がないため、低分子を用いたシャペロン療法の開発を行う。

B．研究方法

診断・専門診断施設への迅速な連携を可能とする一助として診断基準を作成する事である。当グループでは、ライソゾーム病3疾患（ゴーシェ病、マンノシドーシス、フコシドーシス）を担当する。方法は、国内外の症例報告、ガイドライン等を参考とし、本邦の実情に沿った診断基準を作成する。全体の統一を図る為に、班会議で検討を行い、事務局で最終的に取りまとめを行い、診断の手引きとして発刊する。

次年度はペルオキシソーム病の副腎白質ジストロフィー（ALD）のガイドラインの作成を行う。前年度に作成した指定難病テキスト、診断の手引きに加え、日本造血細胞移植学会のガイドライン等を参考とし、治療に関する2つの項目（造血肝細胞移植とロレンツォオイル）についてクリニカルクエスチョンを設定し、国内外の文献のシステマティックレビューを行い、推奨文を作成し、Minds診療ガイドライン作成の手引き2014に基づいてエビデンスの質および推奨の強さを分類する。内容は班会議で検討を行い、事務局で最終的に取りまとめを行い、診断の手引きとして発刊する。

最終年度は、今後診断・治療ガイドラインを作成予定であるライソゾーム病2疾患（ゴーシェ病、ニーマンピック病C型）について、初年度から上記ガイドライン作成と平行して行っている患者実態調査を実施し、新規治療法の開発

を促進するため、神経症状の自然歴や現在の治療の利点ならびに限界を整理し、診断精度を上げていくために現行の診断法の評価等を実施する。

本研究の全ての作業は学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

C. 研究結果

初年度は診断基準を作成し、「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き」を出版した。次年度から最終年度にかけて、副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン2017を作成し、出版の運びとなっている。また、ライソゾーム病2疾患（ゴーシェ病、ニーマンピック病C型）の患者実態調査については、2017年1月31日までに25名のゴーシェ患者ならびに17名のニーマンピック病C型患者に対して後ろ向き調査を行った。ゴーシェ病に関しては現在データ解析中である。ニーマンピック病C型の診断に関する問題点として、標準的検査（遺伝学的検査と培養皮膚線維芽細胞を用いたFilipin染色）は侵襲性や結果が出るまでに時間を要することがある。それを解決するために、尿や血清を用いた新規バイオマーカーによるスクリーニングの確立が進められている。本研究にて、臨床症状が非特異的な成人型症例の診断には、いずれの検査に関しても単独での診断に難渋する症例が多く、現行検査法によるスクリーニングの限界が示された。

D. 考察

ライソゾーム病ならびにペルオキシソーム病はいずれも稀少難病であることから専門領域以外の医療従事者の診断への敷居は高く、診断症例に関しても治療法の選択に難渋する場合が多い。しかしながら、両疾患とも新規治療法の開発は進んできていることから、診断基準や診療ガイドラインの作成は疾患の啓蒙とスムーズな医療連携、適切な患者管理の一助になると考える。

また、これらの疾患は臨床的異質性に富んでいることから、特に中枢神経系に対する新規治療法の開発には短期的なエンドポイントである疾患バイオマーカーの開発と同時に、長期的な

エンドポイントである神経学的予後の改善を評価する臨床指標の開発が重要となってくる。今後は引き続きこれらの課題の解決に努める。

E. 結論

本研究を通してライソゾーム病ならびにペルオキシソーム病の疾患啓蒙と診断・管理の改善および新規治療法開発に向けた検討課題を整理した。今回これらの課題を解決していくことで、早期発見・診断と中枢神経治療法開発の促進に繋ることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki Y, Ohno K, Narita A. Chaperone therapy: new molecular therapy for protein misfolding diseases with brain dysfunction. *Curr Bioinform* 2016;11:421-429.

Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3(3):200-215.

2. 学会発表

The 39th Annual SIMD Meeting 2016.4.3-6 (USA): pH-responsive pharmacological chaperones for lysosomal storage diseases

第58回日本小児神経学会学術集会
2016.6.3 (東京) ランチョンセミナー5 治療可能なライソゾーム病の診断と治療

第27回日本小児科医会総会フォーラム
2016.6.12 (鳥取) 教育セミナー：日常診療で遭遇するライソゾーム病 - その診断と治療 -

第58回日本先天代謝異常症学会学術総会
2016.10.27 (東京) シンポジウム1 希少疾患治療薬の臨床開発の現状と未来

ゴーシェ病に対するシャペロン療法

第37回臨床薬理学会学術総会 2016.12.12 (鳥取) シンポジウム16 進むオーファンドラッグ (希少疾患用医薬品) に対する創薬
ゴーシェ病に対するシャペロン療法の開発

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |